

10 Rec'd PCT/PTC

30 JUN 2004

10 Rec'd PCT/PTC

30 JUN 2004

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2004 年 2 月 5 日 (05.02.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/011001 A1

(51) 国際特許分類: A61K 31/4545, 9/08, 47/02, A61P 11/02, 17/04, 27/02, 27/14, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/009713

(22) 国際出願日: 2003 年 7 月 30 日 (30.07.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-223804 2002 年 7 月 31 日 (31.07.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 千寿製薬株式会社 (SENJU PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0046 大阪府 大阪市 中央区平野町 2 丁目 5 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 東山 昌代 (HIGASHIYAMA, Masayo) [JP/JP]; 〒651-2116 兵庫県 神戸市 西区南別府 4 丁目 3 6 6 番地の 1-2 0 8 Hyogo (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AQUEOUS LIQUID PREPARATIONS AND LIGHT-STABILIZED AQUEOUS LIQUID PREPARATIONS

(54) 発明の名称: 水性液剤および光安定化された水性液剤

(57) Abstract: Aqueous liquid preparations containing (+)-(S)-4-[4-[(4-chlorophenyl)(2-pyridyl)methoxy]piperidino]butyric acid or pharmacologically acceptable acid-addition salts thereof, which are stabilized with water-soluble metal chlorides.

(57) 要約: 水溶性の金属塩化物により安定化された (+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理的に許容できる酸付加塩を含有する水性液剤を提供する。

5001354



WO 2004/011001 A1

## 明 細 書

## 水性液剤および光安定化された水性液剤

5

## 技術分野

本発明は、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩と水溶性の金属塩化物とを含有する水性液剤に関する。また、本発明は、水溶性の金属塩化物を配合することを特徴とする(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の光安定化方法にも関する。

## 技術背景

(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩は、抗ヒスタミン作用および抗アレルギー作用を有する。さらに、従来の抗ヒスタミン剤の場合にしばしば見られる中枢神経に対する刺激または抑圧といった二次的効果が最小限に抑えられるという特徴を有し、人および動物の治療用の有効な薬剤として用いることができる(特公平5-33953、特開2000-198784)。

特に、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸-ベンゼンスルホン酸塩(一般名:ベシル酸ベボタスチン)を含有する錠剤が、アレルギー性鼻炎および蕁麻疹、皮膚疾患に伴う掻痒の治療剤として既に上市されている。

一方、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩は水溶液中で、光に対し不安定であり、経時的に着色、沈殿するので水性液剤としての利用が困難であった。点眼液および点鼻液のような水性液剤の場合、遮光容器に保存する等の遮光する方法が用いられるが、完全に遮光することは實際上

- 困難で、水性液剤そのものを製剤的に安定化させるのが望ましい。点眼液の光安定化方法として、特許第2929274号に、ホウ酸および／またはホウ砂とグリセリンを配合する方法が開示されているが、本方法では、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩の光に対する安定化は認められなかった。また、一般的な安定化の方法として、BHTなどの抗酸化剤の共存下におく方法などが知られている(特開平7-304670)。

#### 発明の開示

- 10 本発明は、安定化された(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水性液剤を提供することにある。

- 本発明の他の目的は、水溶液における(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の光安定化方法を提供することにある。

- 15 上記のような状況下、本発明者らは種々検討を重ねた結果、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸およびそれらの薬理学的に許容される酸付加塩が水溶性の金属塩化物を添加することにより水中で光安定化できることを見出し、さらに研究を進めて本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、

- (1) (+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩と水溶性の金属塩化物を含有する水性液剤、
- 25 (2) 金属塩化物の濃度は下限濃度が0.15w/v%で、上限濃度が1.5w/v%の範囲から選択される上記(1)記載の水性液剤、
- (3) 金属塩化物が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムから選択される少なくとも1種である上記(1)または(2)記載の水性液剤、
- (4) (+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メ

トキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の濃度は下限濃度が 0.1 w/v % で、上限濃度が 2.0 w/v % の範囲から選択される上記 (1) ~ (3) のいずれかに記載の水性液剤、

- (5) (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸の酸付加塩である上記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の水性液剤、
- 5

(6) 酸付加塩が一ベンゼンスルホン酸塩である上記 (5) 記載の水性液剤、  
(7) 水性液剤の pH が 4 ~ 8.5 の範囲内である上記 (1) ~ (6) のいずれかに記載の水性液剤、

- 10 (8) 点眼液である上記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の水性液剤、  
(9) 点鼻液である上記 (1) ~ (7) のいずれかに記載の水性液剤、  
(10) (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸一ベンゼンスルホン酸塩および 0.2 w/v % 以上、0.8 w/v % 以下の塩化ナトリウムを含有する水性点眼剤、
- 15 (11) (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水溶液において、水溶性の金属塩化物を配合することを特徴とする、水溶液中の (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸の光安定化方法に関する。

- 20 本発明において、(+)- (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸の薬理学的に許容できる酸付加塩としては、例えば、塩化水素酸塩、臭化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、2 - ヒドロキシプロピオン酸塩、ピルビン酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ジヒドロキシフマル酸塩、シュウ酸塩、安息香酸塩、桂皮酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、4 - アミノサリチル酸塩などの有機酸塩などが挙げられる。本発明に使用する上記化合物は、通常、酸付加塩が好ましく、これら酸付加塩の
- 25

うち、ベンゼンスルホン酸塩および安息香酸塩がさらに好ましく、とりわけベンゼンスルホン酸塩が好ましい。

- (+) - (S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸およびその薬理学的に許容できる酸付加塩は、例えば、  
5 特公平5-33953および特開2000-198784記載の方法により製造することができる。

- 本発明の水性液剤において、(+) - (S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる塩の含有量は、ベンゼンスルホン酸塩として、通常、下限0.1 w/v %  
10 程度、好ましくは0.3 w/v %程度、より好ましくは0.5 w/v %程度、上限2.0 w/v %程度、好ましくは1.5 w/v %程度とし、使用目的、症状の程度に応じて適宜増減する。

- 本発明において、好ましい水溶性の金属塩化物としては、塩化ナトリウム、塩化カリウムなどのアルカリ金属の塩化物、塩化カルシウムなどのアルカリ土  
15 類金属の塩化物が挙げられるが、これらは単独で用いてもよく、または2種以上を組合せて用いてもよい。特に好ましくは、塩化ナトリウムである。

- 本発明の水性液剤において、水溶性の金属塩化物の含有量は、通常、下限0.15 w/v %程度、上限1.5 w/v %程度、好ましくは下限0.2 w/v %程度、上限1.2 w/v %程度である。特に、塩化ナトリウムとしては、約0.15 w/v %、約0.2 w/v %、約0.3 w/v %以上、約1.0 w/v %、  
20 約0.8 w/v %、約0.6 w/v %以下である。塩化カリウムとしては、約0.15 w/v %、約0.2 w/v %、約0.3 w/v %以上、約1.0 w/v %、約0.9 w/v %、約0.8 w/v %以下である。塩化カルシウムとしては、2水和物として、約0.2 w/v %、約0.3 w/v %以上、約1.5  
25 w/v %、約1.2 w/v %以下である。

さらに、これら水溶性の金属塩化物の濃度は、上記濃度範囲で安定化に影響を与えない他の等張化剤、たとえばホウ酸などの配合量をも考慮し、浸透圧が、通常、約230 mOsm~約350 mOsmの範囲になるように適宜決定するのが好ましい。

本発明の水性液剤には、通常用いられる緩衝剤、防腐剤、キレート剤、芳香剤等の各種添加剤を適宜添加してもよい。

緩衝剤としては、例えば、リン酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸緩衝剤、アミノ酸などが挙げられる。防腐剤としては、例えば、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジンなどの第4級アンモニウム塩類、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなどのパラオキシ安息香酸エステル類、ソルビン酸およびその塩などが挙げられる。キレート剤としては、エデト酸ナトリウム、クエン酸などが挙げられる。芳香剤としては、1-メントール、ボルネオール、カンフル、ユーカリ油などが挙げられる。

本発明の水性液剤のpHは、約4、5、6以上、約8.5、8以下に調整される。

本発明の水性液剤においては、本発明の目的に反しない限り、その他の同種または別種の薬効成分を適宜含有させてもよい。

本発明の水性液剤としては、点眼液、点鼻液、点耳液などが挙げられる。本発明の水性液剤を点鼻液として用いる場合、噴霧剤としてもよい。

本発明の水性液剤は、自体公知の製造法、例えば、第14改正日本薬局方、製剤総則の液剤あるいは点眼剤に記載された方法で製造することができる。

本発明の水性液剤は、温血動物（例えば、ヒト、ラット、マウス、ウサギ、ウシ、ブタ、イヌ、ネコなど）に使用することができる。

本発明の水性液剤を、例えば、点眼剤として使用する場合は、アレルギー性結膜炎、春季カタル、花粉症などに用いることができる。その投与量は、例えば、(+) - (S) - 4 - [4 - [(4-クロロフェニル) (2-ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸-ベンゼンスルホン酸（以下、ベシル酸ベポタスチンともいう。）1.0 w/v%含有する本発明の点眼剤を成人に点眼する場合は、1回1～2滴を1日3～6回点眼すればよい。なお、症状の程度により、適宜回数を増減できる。

発明を実施するための最良の形態

以下に、実験例、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。

実験例 1 ベシル酸ベポタスチンの光安定性におよぼす水溶性の金属塩化物の効果

## 5 実験方法

下記〔表 1〕に示すベシル酸ベポタスチン含有水性液剤（処方 1～6）を常法により調製し、ガラスアンプルに各 5 mL 充填した。キセノンロングライフフェードメーター（スガ試験機株式会社製 FAL-25AX-Ec）を用い、総近紫外放射エネルギー量として  $200\text{ W} \cdot \text{h} / \text{m}^2$  以上に相当する光を照射（照射時間：23～34 時間）後、各処方液剤の外観を観察した。曝光量は医薬品製造指針 2001 に記載されているキニーネ化学光量システムで測定した。

表 1

処方	1	2	3	4	5	6
ベシル酸ベポタスチン	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
15 塩化ナトリウム	—	0.1 g	0.2 g	0.3 g	—	—
塩化カリウム	—	—	—	—	0.79 g	—
塩化カルシウム $2\text{H}_2\text{O}$	—	—	—	—	—	1.18 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
20 pH	7.0	7.0	6.7	6.9	6.7	6.8

## 実験結果

光照射後の外観は、処方 1 で黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。処方 2 では微暗緑色～微黄色を呈し、わずかに沈殿物が観察された。処方 3～6 は調製直後と変化なく微黄色澄明であった。この結果は、水溶性の金属塩化物を 0.2 w/v % 以上配合すると、光照射条件下でのベシル酸ベポタスチンの安定性が改善されることを示す。

実験例 2 ベシル酸ベポタスチンの光安定性におよぼすホウ酸およびグリセリンの効果

## 実験方法

下記〔表 2〕に示すベシル酸ベポタスチン含有水性液剤（処方 7～9）を常法により調製し、実験例 1 と同様に操作し、各処方液剤の外観を観察した。

表 2

処方	7	8	9
5 ベシル酸ベポタスチン	1.5 g	1.5 g	1.5 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g	—	—
ホウ酸	—	1.0 g	0.5 g
塩化ナトリウム	0.6 g	—	—
グリセリン	—	0.5 g	2.0 g
10 塩化ベンザルコニウム	0.005 g	0.005 g	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL
pH	6.8	6.8	6.8

#### 実験結果

- 15 光照射後の外観は、塩化ナトリウムを配合した処方 7 は調製直後と変化なく微黄色澄明であったが、ホウ酸およびグリセリンを配合した処方 8 および 9 は黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。この結果は、ホウ酸およびグリセリンを配合しても、光照射条件下でのベシル酸ベポタスチンの安定性は改善されないことを示す。

- 20 実験例 3 ベシル酸ベポタスチンの光安定性におよぼす pH およびベシル酸ベポタスチン濃度の効果

#### 実験方法

下記〔表 3〕に示すベシル酸ベポタスチン含有水性液剤（処方 10～12）を常法により調製し、実験例 1 と同様に操作し、各処方液剤の外観を観察した。

25 表 3

処方	10	11	12
ベシル酸ベポタスチン	1.5 g	1.5 g	0.1 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g	0.1 g	0.1 g
塩化ナトリウム	0.6 g	0.6 g	0.82 g



塩化ベンザルコニウム	0.005 g	0.005 g	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL
pH	4.0	8.5	6.8

## 5 実験結果

光照射後の外観は、塩化ナトリウムを配合した処方10 (pH 4)、処方11 (pH 8.5) は調製直後と変化なく微黄色澄明であった。また、ベシル酸ベポタスチン濃度が0.1 w/v %である処方12も調製直後と変化なく無色澄明であった。この結果および実験例2の処方7 (pH 6.8) の結果から、水溶性の金属塩化物である塩化ナトリウムを配合すると、pH 4~8.5において、ベシル酸ベポタスチンの光安定性は改善されることを示す。また、ベシル酸ベポタスチンは0.1 w/v %~1.5 w/v %の濃度範囲で、光安定性が改善されることを示す。

実験例4 グリセリンを配合した水性製剤におけるベシル酸ベポタスチンの光安定性におよぼすベシル酸ベポタスチン濃度およびpHの効果

### 実験方法

下記〔表4〕に示すベシル酸ベポタスチン含有水性液剤 (処方13~17) を常法により調製し、実験例1と同様に操作し、各処方液剤の外観を観察した。

表4

処方	13	14	15	16	17
ベシル酸ベポタスチン	0.5 g	1.0 g	1.5 g	1.5 g	1.5 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
グリセリン	2.2 g	2.0 g	1.7 g	1.7 g	1.7 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量	適量	適量	適量	適量
全量	100mL	100mL	100mL	100mL	100mL
pH	6.8	6.8	4.0	6.8	8.5

### 実験結果

光照射後の外観は、処方13は淡黒緑色を、処方14は黒緑色を呈し、両処

方とも沈殿物が観察された。この結果は、グリセリンを配合すると、ベシル酸ベポタスチンが低濃度でも黒緑色に着色することを示す。

- 処方15 (pH4) は青色を呈し、沈殿物が観察された。処方16 (pH6.8) は、黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。処方17 (pH8.5) では黄褐色を呈したが、沈殿は観察されなかった。この結果は、ベシル酸ベポタスチンは中性付近のpHで非常に不安定であることを示す。また、グリセリンは、pH4~8.5の範囲でベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善しないことを示す。処方16のグリセリンの代わりに3.3w/v%のグルコースまたはマニトールを配合すると、黒緑色を呈し、沈殿物が観察された。この結果は、水溶性の金属塩化物がベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善し、グリセリンおよび糖類等の等張化剤はベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善しないことを示す。

#### 実施例1 点眼液

	ベシル酸ベポタスチン	0.3 g
15	リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.79 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
20		pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例2 点眼液

	ベシル酸ベポタスチン	0.5 g
	リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
25	塩化ナトリウム	0.76 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
		pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

実施例 3 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.0 g

リン酸二水素ナトリウム・二水和物

0.1 g

5 塩化ナトリウム

0.68 g

塩化ベンザルコニウム

0.005 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量 100 mL

pH6.8

10 以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

実施例 4 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

酢酸ナトリウム・三水和物

0.1 g

塩化ナトリウム

0.6 g

15 塩化ベンザルコニウム

0.005 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量 100 mL

pH4.0

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

20 実施例 5 点眼液

ベシル酸ベポタスチン

1.5 g

イプシロンアミノカプロン酸

0.1 g

塩化ナトリウム

0.6 g

塩化ベンザルコニウム

0.005 g

25 水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量 100 mL

pH4.0

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

実施例 6 点眼液

	ベシル酸ベポタスチン	1.5 g
	クエン酸	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.6 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
5	水酸化ナトリウム	適量
	滅菌精製水	全量 100 mL
		pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例 7 点眼液

10	ベシル酸ベポタスチン	1.5 g
	タウリン	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.6 g
	塩化ベンザルコニウム	0.005 g
	水酸化ナトリウム	適量
15	滅菌精製水	全量 100 mL
		pH8.5

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例 8 点眼液

	ベシル酸ベポタスチン	1.5 g
20	リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
	塩化ナトリウム	0.6 g
	パラオキシ安息香酸メチル	0.026 g
	パラオキシ安息香酸プロピル	0.014 g
	水酸化ナトリウム	適量
25	滅菌精製水	全量 100 mL
		pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例 9 点眼液

	ベシル酸ベポタスチン	1.5 g
--	------------	-------

リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.6 g
ソルビン酸カリウム	0.27 g
水酸化ナトリウム	適量
5 滅菌精製水	全量 100 mL
	pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例 10 点眼液

ベシル酸ベポタスチン	1.5 g
10 リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.6 g
グルコン酸クロルヘキシジン	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 mL
15	pH6.8

以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例 11 点眼液

ベシル酸ベポタスチン	1.5 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
20 塩化ナトリウム	0.6 g
塩化ベンザルコニウム	0.005 g
水酸化ナトリウム	適量
滅菌精製水	全量 100 mL
	pH6.8

25 以上の成分を用いて、常法により点眼液とする。

#### 実施例 12 点鼻液

ベシル酸ベポタスチン	1.0 g
リン酸二水素ナトリウム・二水和物	0.1 g
塩化ナトリウム	0.68 g

塩化ベンザルコニウム

0.005 g

水酸化ナトリウム

適量

滅菌精製水

全量 100 mL

pH6.8

- 5 以上の成分を用いて、常法により点鼻液とする。

#### 産業上の利用可能性

- 本発明において、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理的に許容できる酸付加塩を含有する水性液剤に水溶性の金属塩化物を配合することにより、(+)-(S)-4-[4-[(4-クロロフェニル)(2-ピリジル)メトキシ]ピペリジノ]酪酸またはその薬理的に許容できる酸付加塩、特に、一ベンゼンスルホン酸塩であるベシル酸ベポタスチンの光安定性を改善することができ、安定な水性液剤を調製できる。本発明の光安定化法によって、光に対し安定な水性液剤を得ることができるので、本発明の水性液剤は、アレルギー性結膜炎、春季カタル、花粉症、アレルギー性鼻炎などの治療に有利に用いられる。
- 10
- 15

- 以上、本発明の様態のいくつかを詳細に説明したが、当業者であれば示された特定の態様には、本発明の新規な教示と利点から実質的に逸脱しない範囲で色々な修正と変更をなし得ることは可能であるので、そのような修正および変更も、全て後記の特許請求の範囲で定義される本発明の精神と範囲内に含まれるものである。
- 20

本出願は日本で出願された特願2002-223804を基礎としており、その内容は本願明細書に全て包含するものとする。

## 請求の範囲

1. (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩と水溶性の金属塩化物を含有する水性液剤。
- 5 2. 金属塩化物の濃度は下限濃度が 0. 15 w / v % で、上限濃度が 1. 5 w / v % の範囲から選択される請求項 1 記載の水性液剤。
3. 金属塩化物が塩化ナトリウム、塩化カリウムおよび塩化カルシウムから選択される少なくとも 1 種である請求項 1 または 2 記載の水性液剤。
- 10 4. (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩の濃度は下限濃度が 0. 1 w / v % で、上限濃度が 2. 0 w / v % の範囲から選択される請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の水性液剤。
- 15 5. (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸の酸付加塩である請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の水性液剤。
6. 酸付加塩が一ベンゼンスルホン酸塩である請求項 5 記載の水性液剤。
7. 水性液剤の pH が 4 ~ 8. 5 の範囲内である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の水性液剤。
8. 点眼液である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の水性液剤。
- 20 9. 点鼻液である請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の水性液剤。
10. (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸一ベンゼンスルホン酸塩および 0. 2 w / v % 以上、0. 8 w / v % 以下の塩化ナトリウムを含有する水性点眼剤。
- 25 11. (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸またはその薬理学的に許容できる酸付加塩を含有する水溶液において、水溶性の金属塩化物を配合することを特徴とする、水溶液中の (+) - (S) - 4 - [4 - [(4 - クロロフェニル) (2 - ピリジル) メトキシ] ピペリジノ] 酪酸の光安定化方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP03/09713

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4545, 9/08, 47/02, A61P11/02, 17/04, 27/02, 27/14,  
37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K31/4545, 9/08, 47/02, A61P11/02, 17/04, 27/02, 27/14,  
37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-1992	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-1996
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-1992	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2003

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98/29409 A1 (Ube Industries, Ltd.), 09 July, 1998 (09.07.98), Full text & JP 10-237070 A & EP 949260 A1	1-11
Y	JP 2001-261553 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 26 September, 2001 (26.09.01), Full text (Family: none)	1-11
Y	WO 01/080858 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 01 November, 2001 (01.11.01), Full text & EP 1277471 A1	1-11



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not  
considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing  
date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is  
cited to establish the publication date of another citation or other  
special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other  
means  
"P" document published prior to the international filing date but later  
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or  
priority date and not in conflict with the application but cited to  
understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered novel or cannot be considered to involve an inventive  
step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be  
considered to involve an inventive step when the document is  
combined with one or more other such documents, such  
combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
26 September, 2003 (26.09.03)

Date of mailing of the international search report  
14 October, 2003 (14.10.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/09713

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/002002 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 11 January, 2001 (11.01.01), Full text & JP 2003-503462 A                      & EP 1107777 A1	1-11
Y	EP 1136084 A1 (Aventis Behring G.m.b.H.), 26 September, 2001 (26.09.01), Full text & JP 2001-261574 A	1-11
Y	JP 11-228404 A (Senju Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 August, 1999 (24.08.99), Full text (Family: none)	1-11

発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/4545, 9/08, 47/02,  
A61P11/02, 17/04, 27/02, 27/14, 37/08, 43/00

調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K31/4545, 9/08, 47/02,  
A61P11/02, 17/04, 27/02, 27/14, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-1992  
日本国公開実用新案公報 1971-1992  
日本国登録実用新案公報 1994-1996  
日本国実用新案登録公報 1996-2003

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN)

関連すると認められる文献

利用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 98/29409 A1 (Ube Industries, Ltd.) 1998. 07. 09 全文 & JP 10-237070 A & EP 949260 A1	1-11
Y	JP 2001-261553 A (田辺製薬株式会社) 2001. 09. 26 全文 (ファミリーなし)	1-11

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26. 09. 03

国際調査報告の発送日

14.10.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
郵便番号100-8915  
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

岩下 直人

4C

9841

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

(続き) 関連すると認められる文献		
用文献の テグリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/080858 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.) 2001. 11. 01 全文 & EP 1277471 A1	1-11
Y	WO 01/002002 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) 2001. 01. 11 全文 & JP 2003-503462 A & EP 1107777 A1	1-11
Y	EP 1136084 A1 (Aventis Behring G.m.b.H.) 2001. 09. 26 全文 & JP 2001-261574 A	1-11
Y	JP 11-228404 A (千寿製薬株式会社) 1999. 08. 24 全文 (ファミリーなし)	1-11